

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01755

研究課題名(和文) オキシトシン・コルチゾールの母子関係形成と子どもの精神発達に与える影響

研究課題名(英文) The effect of oxytocin and cortisol on maternal-child relationships and child mental development

研究代表者

黒沢 洋一 (Kurozawa, Youichi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：50161790

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：オキシトシンは養育行動や社会性行動などに関わるが、母子関係においてどのように作用するかは不明である。この問題を明らかにするために、エコチル質問票と血中オキシトシン濃度の間で関連性を調べた。子宮内膜症または不安障害の既往歴を持つ女性は、持たない女性と比べ妊娠中後期・出産後の血中オキシトシン濃度が低かった。有意ではなかったが、オキシトシン濃度が高いほど育児に対する不安感が低減される傾向が見られた。よって、既往歴がオキシトシンに影響すること、オキシトシンが養育行動の変容を引き起こしている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Oxytocin is a peptide-hormone related with parental behavior. However, it is unknown that how oxytocin affects mother-child relationships. To elucidate this, we analyzed the relationships between J ECS study and plasma oxytocin concentration during pregnancy. The oxytocin concentration of women with medical history of endometriosis or anxiety disorder is significantly lower than normal women. Women with high oxytocin concentration have a tendency to reduce the anxiety to parental behavior. Our study suggest that medical history affects oxytocin concentration during pregnancy and oxytocin affects parental behavior.

研究分野：公衆衛生

キーワード：母子保健 オキシトシン コルチゾール 養育行動 子宮内膜症 不安障害

1. 研究開始当初の背景

オキシトシンは、出産時の子宮収縮や授乳時の射乳を促進するペプチドホルモンである。近年、これらの末梢での機能に加えて、オキシトシンが中枢神経系に作用することが明らかにされた。その結果、情動、記憶、養育行動や社会性行動などに影響を及ぼすことが示唆された。特に社会性行動に関する機能では、他者への信頼や絆の形成など人間関係の形成に重要な役割を果たしていることが示されている。

子どもが生まれて初めて経験する人間関係の多くは母親との関係である。良好な母子関係の形成は、子どもの精神発達を促すだけでなく、母親による虐待や育児放棄などの問題を防止するために重要である。さらに、良好な母子関係の形成が、子どもが成人したあとの精神疾患にまで影響を及ぼすことが示唆されている。これまでの報告により、オキシトシンは人間関係の形成に重要であること、動物実験において養育行動に関連していることが示唆された。これらの報告から、良好な養育行動を経て、出産後の母子関係形成に関わることが予想される。しかしながら、妊娠期の母親のオキシトシンが脳内でどのような作用をしているのか明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究では、妊娠期の母親のオキシトシンが脳内でどのような作用をしているのか明らかとするために、妊娠期・出産直後の血中オキシトシン濃度が母子関係形成にどのように影響を与えるのかについて調べる。特に、妊娠期オキシトシン濃度の探索および、養育行動に与える影響探索を目的とする。この目的を達成するために、大規模コホート調査「エコチル調査」に関わる質問票の結果と調査過程で採取した妊婦の血液から血中オキシトシン濃度を解析し、両者の関係性について調べた。

3. 研究の方法

本研究は、環境省が推進するエコチル調査の追加研究として開始された。鳥取ユニットセンターで参加したエコチル参加者 3099 人のうち、追加調査「オキシトシン・コルチゾールの母子関係形成と子どもへ与える影響」に同意をした 840 人の妊婦を対象とした。エコチル調査にて、全ての妊婦より妊娠初期、中期、出産 1 ヶ月後に血液を採取し、その残余血液をオキシトシン濃度解析に用いた。840 人中 162 人の血液を ELISA 法によって解析し、オキシトシン・コルチゾール濃度を測定した。

参加者には妊娠初期、中期、出産 1 ヶ月後に質問票データを配布し、回答を回収した。参加者の回答より、既往歴の有無によって参加者を分別し、オキシトシンおよびコルチゾールの平均濃度を測定した。t 検定を用いて有意差検定を行った。オキシトシン濃度への養育行動への影響調査では、条件付きロジス

ティック回帰分析を行った。これらの統計学的処理には SPSS および Matlab を用いた。

4. 研究成果

参加者の年齢構成、身長、体重、妊娠回数、子の出生時体重、平均のオキシトシン濃度は表 1 および図. 1 のような分布であった。これまでの報告と同様に、妊婦の平均オキシトシン濃度は妊娠が経過するに従って増加した (図. 1)。まず、これらの因子が産前および産後のオキシトシン濃度に影響するかどうかを調べた。その結果、これらの因子はオキシトシン濃度に影響を与えないことがわかった。また、オキシトシン濃度が出生時体重へ影響するかどうかについて調べたところ、影響は見られなかった。続いて、オキシトシン濃度が参加者の既往歴によって変化するかどうかを調べた。既往歴としては、精神疾患と、産婦人科系の疾患を調べた。その結果、既往歴に不安障害を持った妊婦は持たない妊婦に比べて有意にオキシトシン濃度が低かった。また、子宮内膜症の既往歴を持つ妊婦でも同様の結果が得られた (図. 2)。他の精神疾患および産婦人科系疾患ではこれらの傾向は観察されなかった。

Age	31.4±5.2
Height (cm)	156±13.5
Weight (kg, T1)	43.7±20.5
Weight (kg, T2)	55.8±8.0
Number of pregnancy	1.0±1.3
Child weight (g)	2938.6±500.2

表 1 161 名の妊婦の基礎データ (平均±標準偏差)

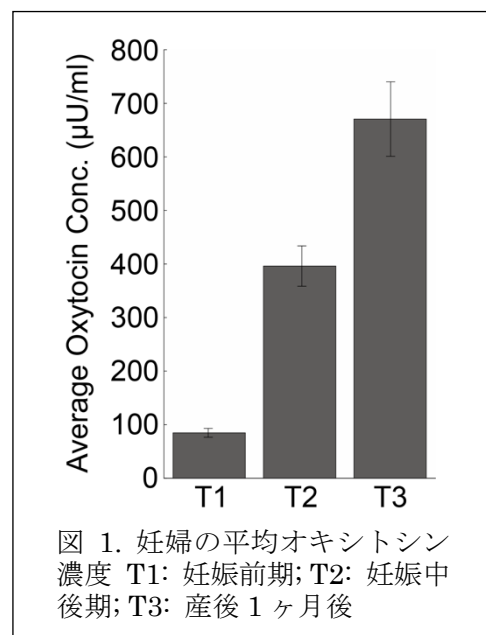


図 1. 妊婦の平均オキシトシン濃度 T1: 妊娠前期; T2: 妊娠中後期; T3: 産後 1 ヶ月後

最後に、オキシトシン濃度が妊婦の育児に対してどのような影響を与えるか調べるために、赤ちゃんへの気持ち質問表の結果を用いてその関連性について調べた。エコチル調査に含まれる赤ちゃんへの気持ち質問表の結果のうち、「赤ちゃんへの世話を楽しみながらしている」という質問に対する結果を用いた。質問に対し、「あまりそうは思わない」「そうは思わない」と回答した女性を「育児を楽しみながらしていない女性」とし、「非常にそうは思う」「ある程度そう思う」と回答した女性を「育児を楽しみながらしている女性」とし、目的変数とした。共変量を年齢、出産回数、婚姻状況、四分位に分けたオキシトシン濃度とし、条件付きロジスティック回帰分析を行った。その結果、オキシトシン濃度が高いほど育児に対しての不安感が低減される傾向が観察された($p=0.03$; $\text{Exp}(B)=0.75$)。

以上の結果より、血中オキシトシン濃度はこれまでの妊婦の既往歴によって影響を受けることがわかった。これまでの研究により、子宮内膜症や不安障害の既往歴が産後うつリスクを高めることが示唆されている。また、妊娠中のオキシトシン濃度変化が産後うつに関連があることが言われている。本研究の結果と考え合わせると、子宮内膜症・不安障害の既往歴によって、オキシトシン濃度が低下し、その結果産後うつになるというモデルが考えられる。

さらに、出産直後のオキシトシン濃度が出

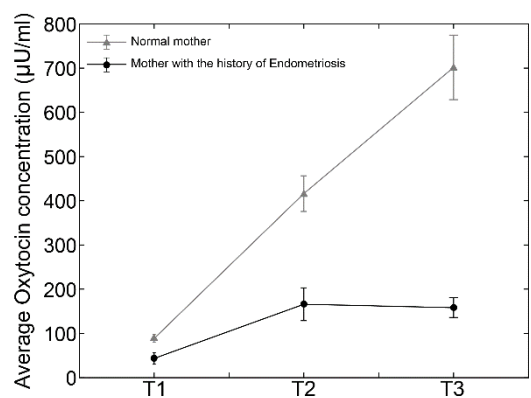
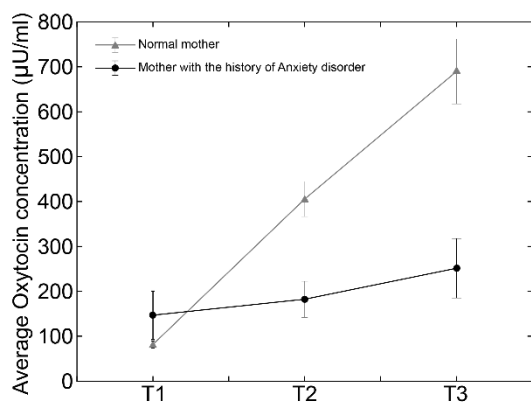


図 2. 既往歴の有無による平均オキシトシン濃度。上が不安障害の既往歴の有無、下が子宮内膜症の既往歴の有無を示す。

産後の養育行動が関係していることが示唆された。現段階では、サンプル数も少ないので、今後は血液検査のサンプル数を増やし、より詳細に解析していく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

(1) Hein Min Latt, Hiroaki Matsushita, Miku Morino, Yuuri Koga, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Kazuhito Tomizawa, Hideki Matsui, Oxytocin inhibits corticosterone-induced apoptosis in primary hippocampal neurons., *Neuroscience* 379:383-389, 2018. (査読あり)

[学会発表] (計 7 件)

(1) Toshio Masumoto, Kazunari Onishi, Hiroaki Matsushita, Hiroki Amano, Shinji Otani, Hideki Matsui, Youichi Kurozawa, The relation between medical history and oxytocin concentration during gestation period in Japanese pregnant women., The 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology, 2017.

(2) 増本年男、大西一成、松下博昭、天野宏紀、大谷眞二、松井秀喜、黒沢洋一、既往歴の産前・産後血中オキシトシン濃度へ与える影響、第 60 回鳥取県公衆衛生学会、2017 年

(3) Hein Min Latt, Aki Sato, Yuuri Koga, Hiroaki Matsushita, Hiroyuki Michiue, Atsushi Fujimura, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui, Oxytocin prevents corticosterone-induced dendritic atrophy in mouse hippocampal neurons., 第 69 回日本生理学会中国・四国地方会、2017.

(4) 大西一成、オキシトシン・コルチゾールの母子関係形成と子どもへ与える影響、第 31 回日本助産学会学術集会、2017 年。

(5) Kazunari Onishi, Aya Sakakihara, Miri Sato, Sonoko Mizorogi, Ryouji Shinohara, Kohta Suzuki, Zentarō Yamagata, Exploration of question items connected with the neglect in the Japan environment and Children's Study - From temporary data of Yamanashi., 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity, 2016.

(6) Hein Min Latt, Miku Morino, Yuuri Koga, Hiroaki Matsushita, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui, Neuroprotective effect of oxytocin on corticosterone-induced apoptosis in mouse hippocampal neurons., 第 68 回日本生理学

会中国四国地方会, 2016 年.

(7) 佐藤重紀, ヘインミンラット, 松下博昭, 道上宏之, 西木禎一, 松井秀樹、オキシトシンは海馬神経細胞におけるコルチコステロン誘導性の樹状突起の萎縮を抑制する、第 94 回日本生理学会大会、2016 年.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒沢 洋一 (KUROZAWA, Youichi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号 : 50161790

(2) 研究分担者

大西 一成 (ONISHI, Kazunari)

山梨大学大学院・総合研究部医学域・特任
准教授

研究者番号 : 50596278

松下 博昭 (MATSUSHITA, Hikiroaki)

岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科・助
教

研究者番号 : 60732394